

原 著

下咽頭癌リンパ節転移に対する術前化学療法の奏効度と病理組織学的評価

進 武一郎

本研究の目的は、下咽頭局所進行癌頸部リンパ節転移に対する neoadjuvant chemotherapy (以下、NAC) の効果を臨床病理組織学的に評価することである。方法：① NAC 群と非 NAC 群の臨床的奏効度の比較、②臨床的奏効度と組織学的奏効度を比較、③実際に効果があったと考えられる摘出標本内の病理組織線維を数値化し、予後との関連を検討、④9 例については大切片連続段階標本を作製し、リンパ節転移の詳細な所見を検討した。結果：① NAC 群は、生存率、遠隔転移制御率ともに良好な傾向を示した。②臨床的、組織学的効果はおおむね一致していた。③線維化の部分が 50% 以上の 5 年生存率は 100%、50% 未満の生存率は 43% であり、NAC の効果があった症例は予後が良好であった。④脂肪織内浸潤や転移リンパ節とは離れた脈管内に癌浸潤を観察することができた。本検討の結果、臨床的、病理組織学的にも NAC 奏効度での予後は良好であり、大切片連続段階標本の作製による病理学的解析および組織内線維化の割合を数値化することは予後に影響を与える病理組織学的効果判定因子の一つになる可能性が示唆された。

**Key words** : 下咽頭癌、術前化学療法 (NAC)、大切片連続段階標本、病理組織学的効果判定、線維化

はじめに

下咽頭局所進行癌に対する外科的治療は依然として咽頭喉頭頸部食道摘出術 (以下、咽喉食摘)、頸部郭清術が主体である。それにより原発巣と頸部リンパ節の制御率は良好であるが、原病死の多くは遠隔死が占めているため、結果的には全体の治療成績は良好とは言い難い。従って遠隔転移を制御することが下咽頭癌治療成績の向上につながると考えられる。著者の施設では 2001 年以降、微小病変あるいは微小転移の抑制、生存率の改善、生存期間の延長および遠隔転移の抑制を目的として下咽頭局所進行癌に対して術前化学療法 neoadjuvant chemotherapy (以下、NAC) を行ってきた。

本研究は、下咽頭癌治療に伴う組織学的効果判定基準を検討することを目的とし、手術加療を施行した症例の臨床病理組織学的検討を行った。

対象と方法

2000 年から 2005 年までに久留米大学医学部付属病院耳鼻咽喉科で咽喉食摘あるいは咽頭部分切除喉頭全摘 (以下、咽喉摘) を行った下咽頭局所進行癌症例 48 例 (NAC 群 24 例、非 NAC 群 24 例) を対象とした (表 1)。

T、N 分類は NAC 群で stage III が 4 例、stage IV が 20 例、非 NAC 群で stage III が 6 例、stage IV が 18 例であった (表 2)。今回比較対象とした非 NAC 群は、NAC を行っていない 2000 年の症例と 2001 年以降の腎機能障害や患者拒否などの理由で NAC を行えなかった症例を合わせたものであり、retrospective に解析した。

当院の下咽頭局所進行癌に対する治療方針は、まず CDDP + 5-FU (以下、PF) による NAC を 1 クール行う。投与方法は、CDDP 20 mg/m<sup>2</sup> を Day 1 から Day 5 にかけて点滴投与、5-FU

表 1 対象

患者背景	NAC 群 (n=24)	非 NAC 群 (n=24)
性別：	全例男性	男性 10 例、女性 12 例
年齢：	46 - 77 歳 (平均 65 歳)	50 - 80 歳 (平均 65 歳)
亜部位：	PS 17 例、PC 6 例、PW 1 例	PS 23 例、PW 1 例
観察期間：	18 - 73 カ月 (平均 36 カ月)	10 - 70 カ月 (平均 30 カ月)

表 2 対象症例の TN 分類

	NAC 群					非 NAC 群				
	N0	N1	N2	N3	計	N0	N1	N2	N3	計
T2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
T3	1	3	6	0	10	3	2	5	0	10
T4	4	3	6	1	14	0	0	12	0	12
計	5	6	12	1	24	3	3	18	0	24
	stage III : 4 例 stage IV : 20 例					stage III : 6 例 stage IV : 18 例				

表 3 大星・下里分類<sup>2),3)</sup>

非観血的治療の組織学的効果判定で、生存可能な腫瘍細胞の量的な判断に用いる。

Grade I	：	癌巣に変化を認めるが、癌細胞の破壊を認めず。
Grade II a	：	癌巣の破壊が軽度で生存癌細胞が多数見られる。
Grade II b	：	癌巣の破壊が高度で生存癌細胞は少ない。
Grade III	：	高度に変性し生存不可能な癌細胞が散在する。
Grade IV	：	癌細胞は全く見られず、局所的治療の状態である。

1,000 mg/m<sup>2</sup> は Day 1 から Day 5 にかけて持続点滴投与した。局所に対しては咽喉食摘あるいは咽喉摘、頸部に対しては両頸部郭清術、気管傍リンパ節郭清術、外側咽頭後郭清術を行い、術後照射を追加した。

以下に検討項目を記す。

#### A. 臨床的検討

- ① NAC の奏効度 - NAC 群を対象に検討
- ② 生存率および、遠隔転移制御率 (原発巣再発、リンパ節再発は除外) - NAC 群と非 NAC 群を比較、生存率は粗生存率とし、Kaplan-Meier 法で算出した。
- ③ 臨床効果別の予後判定 - NAC 群を対象に検討

なお、奏効度は、T、N それぞれについて効果判定を行ったため、2005 年頭頸部癌取扱い規約改訂第 4 版<sup>1)</sup> に従って総合的に判断した。

#### B. 病理組織学的検討

NAC 群 24 例を病理組織学的に検討した。また、術前よりリンパ節転移が明らかな 9 例に対し、大切片連続段階標本作製して下記の項目について評価した。

- ① 臨床的奏効度と組織学的効果の比較検討 (大星・下里分類<sup>2),3)</sup> に従った。[表 3])
- ② 転移リンパ節の平均個数と平均最大径
- ③ 臨床的な N stage と組織学的な N stage の比較
- ④ 被膜外浸潤の有無

⑤二次濾胞の消失（被膜外浸潤と二次濾胞の消失を認めた標本を図1に示す。）

⑥線維化の有無とその範囲、線維化の割合と予後との比較（癌細胞と線維化が混在した標本を図2に示す。）

線維化は、癌細胞が元来存在し、その部位が化学療法の効果により死滅しているものとし、その割合を数値化した。また、線維化の割合を50%で区切り、予後と比較検討した。

数値化の方法は、大切片連続段階標本を顕微鏡下に観察し、CCDカメラからテレビ画面に描出した。それをWinRoof (Mitani Corporation社) Ver 5.5へ取り込み、二値化法<sup>4)</sup>を用いてモニター上の線維化部分の面積を測定した(図3)。線維化の割合を10%ずつに分けて検討し、線維化の割合と奏効度を比較した。実際のリンパ節の標本を図4に示す。この標本で緑色に染まっているのが線維化の部位である。今回の検討では、化学療法の病理組織学的効果は癌細胞+壊死+線維化の部分をややあった癌の範囲とし、そのうち、線維化の部分パーセンテージで表した。線維化の割合と予後との二者間の比較は $\chi^2$ 乗検定を用いた。

大切片連続段階標本作製した9例に対して、以下の項目について検討した。

⑦神経周囲浸潤の有無

⑧周囲脂肪組織内浸潤の有無(図5)

⑨脈管への直接浸潤の有無(図6)

大切片連続段階標本の作製は、手術により得られた頸部組織をできる限り基の形に近づけ(図7a)、10%ホルマリンで固定した。その後、3-4mmの連続段階切片をパラフィン包埋し(図7b)、8-10 $\mu$ m薄切片を作製し、Hematoxylin-Eosin染色を行った。

## 結 果

### A. 臨床的検討項目

#### ①NACの奏効度

NACを行った24例を対象に検討した。24例

中、PD 2例(8%)、NC 11例(46%)、PR 11例(46%)であった。CR症例は認めなかった(表4)。

#### ②生存率、遠隔転移制御率の比較

3年生存率はNAC群で62%、非NAC群で58%であった。5年生存率はそれぞれ62%、40%であった(図8)。遠隔転移制御率は3年、5年ともNAC群で73%、非NAC群で51%であった(図9)。両者とも有意差は認めなかったものの、NAC群の方が良好な結果であった。

#### ③臨床効果別の予後の比較

NACを行った24例を対象に検討した。PR群の生存率は100%であったのに対し、NC、PD群では41%であった。両者の間に有意差を認め、PR群の方が予後は良好であった(図10)。

### B. 病理組織学的検討項目

#### ①臨床的N stage(以下、cN)と組織学的N stage(以下、pN)の比較

cNとpNが一致した症例は16例(67%)であった。8例では一致しなかったが、8例すべてでcNの方がpNよりも高く、over stagingであった(表5)。

#### ②転移リンパ節の平均個数と平均最大径

平均個数は5.6個、平均最大径は25×16mmであった。

#### ③被膜外浸潤の有無

24例中21例(88%)に被膜外浸潤を認めた。

#### ④二次濾胞の消失

24例中20例(83%)に二次濾胞の消失を認めた。

#### ⑤臨床的奏効度と組織学的奏効度の比較検討

組織学的奏効度は大星・下里分類<sup>2),3)</sup>(表3)に従った。

24例中Grade Iが5例(21%)、Grade II aが13例(54%)、Grade II bが2例(8%)、Grade IIIが4例(17%)であった。Grade IVは認めなかった。

PR群でGrade Iを1例、NC/PD群でGrade IIIを1例認めたものの、臨床的奏効度と組織学的

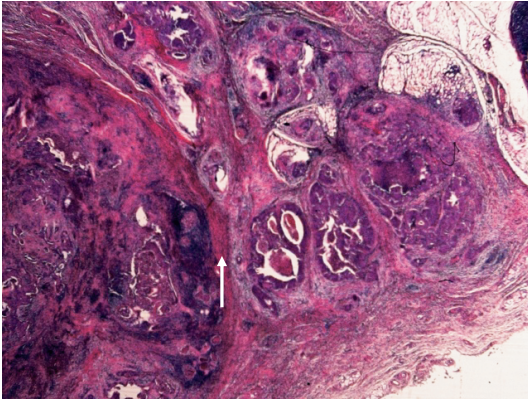


図1 癌細胞は被膜外へ浸潤し、二次濾胞は完全に消失している。リンパ節被膜を↑で示す。(×4倍、H-E染色)

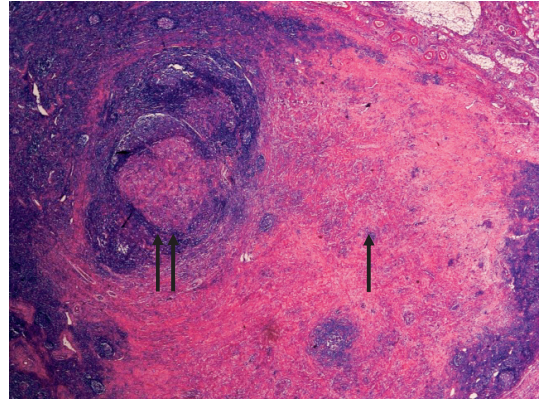


図2 残存した癌細胞(↑↑)に対し、広範囲の線維化(↑)を認める。線維化の範囲は、リンパ節の面積に対し、3/4以上である。(×4倍、H-E染色)

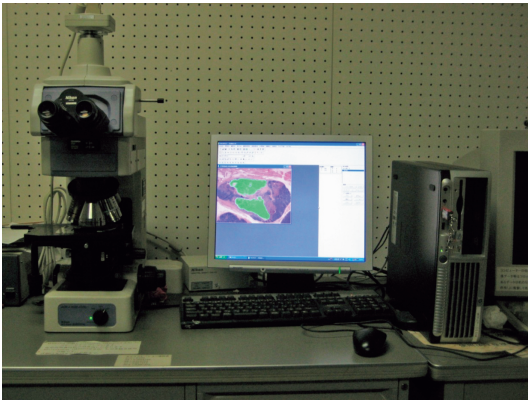


図3 大切片連続段階標本を顕微鏡下に観察し、CCDカメラからテレビ画面に描出し、WinRoof Ver 5.5へ取り込み、二値化法を用いて、モニター上の線維化部分の面積を測定した。

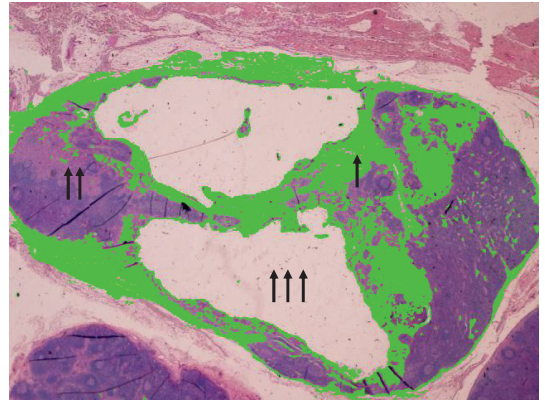


図4 NACの病理組織学的効果(面積)を線維化/癌細胞+壊死+線維化(%)として評価した。(↑線維化、↑↑癌細胞、↑↑↑壊死)(×10倍、H-E染色)

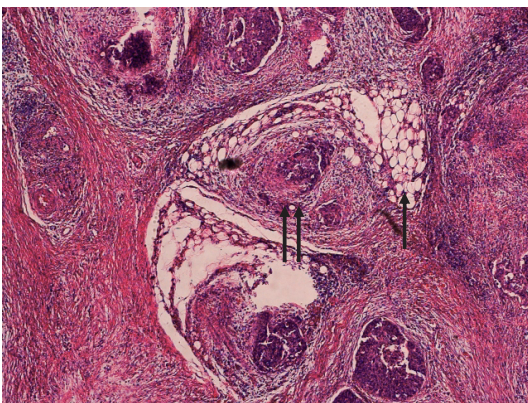


図5 脂肪組織内(↑)へ癌細胞(↑↑)の浸潤を認める。(×10倍、H-E染色)

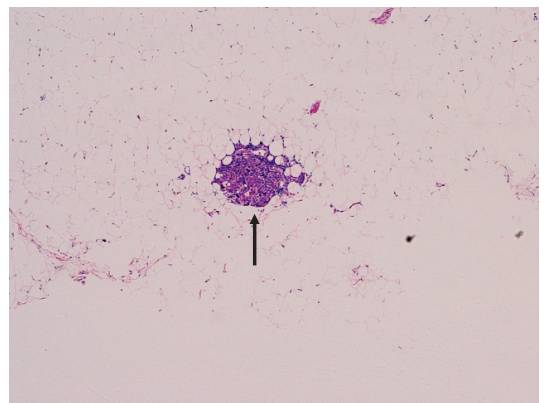


図6 脈管内(↑)に癌細胞浸潤を認める。(×10倍、H-E染色)

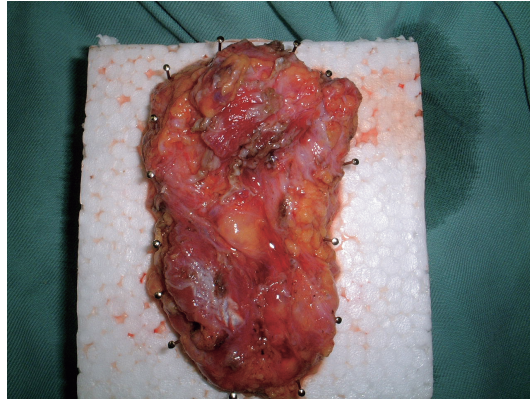


図7a 摘出した頸部組織の標本を、摘出したままの形に近づけ、10%ホルマリンで固定する。

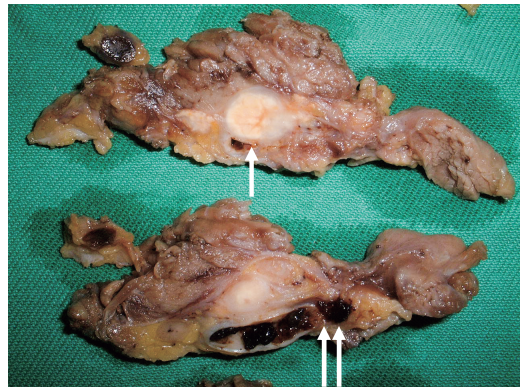


図7b 3 - 4 mm の連続段階切片標本を作製し、病理組織学的検討を行った。  
(↑ 転移リンパ節、↑↑ 内頸静脈)

表4 NACの臨床的奏効度

	PD	NC	PR	計
症例数	2 (8%)	11 (46%)	11 (46%)	24

奏効度はおおむね一致していた (表6)。

⑥線維化の有無とその範囲、線維化の割合と予後との比較

PRであった11例のうち、線維化の割合が20%以下であった症例を3例に認め、この3例の予後はいずれも遠隔転移死であった。8例は線維化の割合が50%以上であったが、NC、PDであった13例は、線維化の割合が全例40%以下であった

(表7)。

線維化の割合が50%以上と未満で予後との比較を行った。50%以上の症例の生存率は100%であるのに対し、50%未満の生存率は43%であり、両者の間の有意差を認めた (図11)。

⑦神経周囲浸潤の有無

神経周囲浸潤は9例すべてに認めなかった。

⑧周囲脂肪組織内浸潤の有無

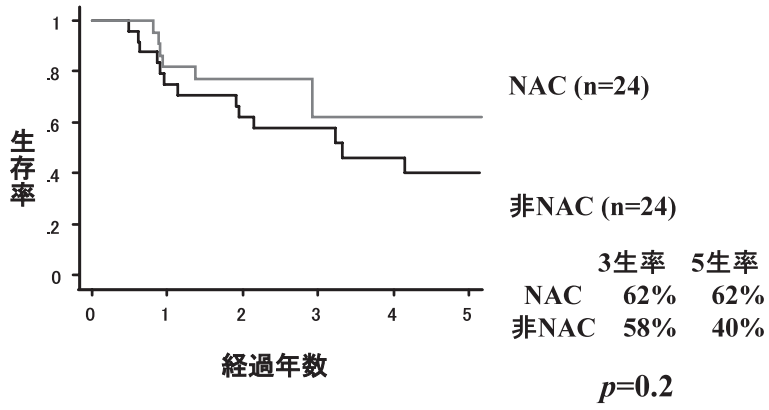


図8 NAC群と非NAC群の5年累積生存率

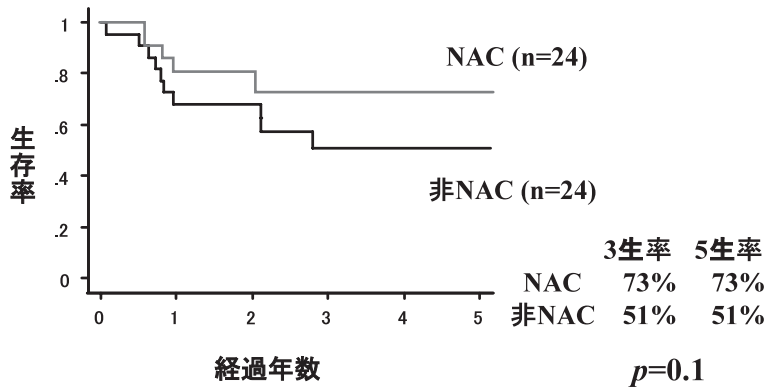


図9 NAC群と非NACの遠隔転移制御率

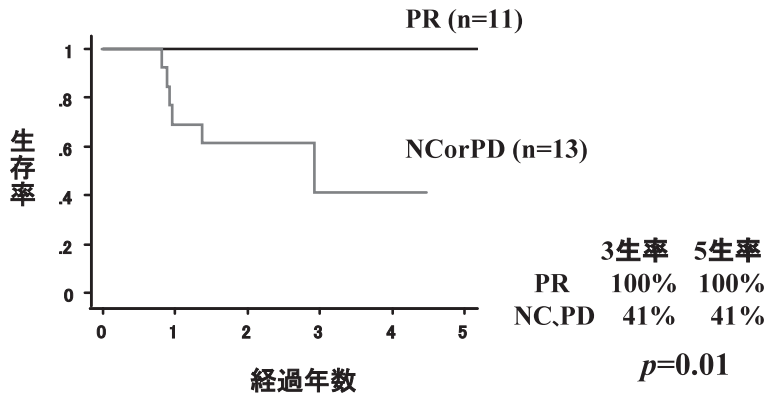


図10 臨床効果別の5年累積生存率

表5 臨床的 N stage と組織学的 N stage の比較  
24 例中 16 例 (67%) が一致していた。

	cN0	cN1	cN2a	cN2b	cN2c	cN3	計
pN0	2			2	1		5
pN1		2		3	1		6
pN2a			1				1
2b				4	1		5
2c					6		6
pN3						1	1
計	2	2	1	9	9	1	24

表6 臨床的奏効度と組織学的奏効度の比較

奏効度	組織効果				計
	G I	G II a	G II b	G III	
PR	1 (9%)	5 (46%)	2 (18%)	3 (27%)	11
NC/PD	4 (31%)	8 (62%)	0 (0%)	1 (7%)	13
計	5 (21%)	13 (54%)	2 (8%)	4 (17%)	24

表7 線維化の割合と奏効度の比較

線維化の割合	全症例	PR	NC
0 - 10%	4	2	2
11 - 20%	4	1	3
21 - 30%	4	0	4
31 - 40%	4	0	4
41 - 50%	0	0	0
51 - 60%	5	5	0
61 - 70%	1	1	0
71 - 80%	0	0	0
81 - 90%	1	1	0
91 - 100%	1	1	0
計	24	11	13

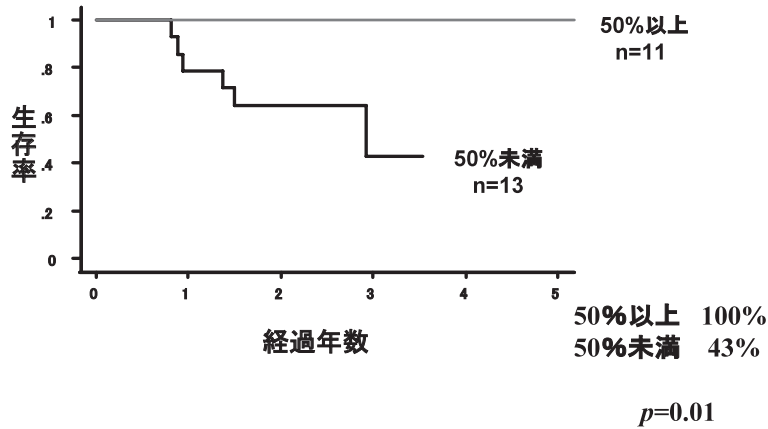


図 11 線維化の割合と生存率の比較

表 8 脂肪織内浸潤

	あり	なし	計
PR	1 (20%)	4 (80%)	5
NC/PD	1 (25%)	3 (75%)	4
計	2 (22%)	7 (78%)	9

表 9 脈管内浸潤

	あり	なし	計
PR	2 (40%)	3 (60%)	5
NC/PD	1 (25%)	3 (75%)	4
計	3 (33%)	6 (67%)	9

9 例中 2 例 (22%) に認めた。奏効度別では PR 5 例中 1 例 (20%) に、NC/PD 4 例中 1 例 (25%) に脂肪組織内浸潤を認めた (表 8)。

#### ⑨脈管内浸潤の有無

9 例中 3 例 (33%) に認めた。奏効度別では PR 5 例中 2 例 (40%) に、NC/PD 4 例中 1 例 (25%) に脈管内浸潤を認めた (表 9)。

## 考 察

下咽頭癌は、頭頸部悪性腫瘍の中でも最も治療成績が悪い腫瘍の一つである。われわれの施設では 1989 年以降、下咽頭局所進行癌に対しては徹底的な切除および、術後照射、あるいは症例に応じて術後化学療法を併用した集学的治療をチーム医療の一環として行ってきた<sup>5)-9)</sup>。その結果、原発巣や頸部リンパ節に対する制御率は向上したが、全体の治療成績は依然として満足できるものではない。治療成績をさらに上げるためには、遠

隔転移を制御することが最も重要と考える。そのため、われわれは化学療法の効果や意義を追及していく必要がある。本研究では当科で以前より行っている NAC について、臨床病理組織学的検討を行った。

#### A) 臨床的検討に対する考察

NAC は主に 1980 年代により行われてきたが予後改善に有利なデータは示されず<sup>10),11)</sup>、当時はあまり普及しなかった。しかし近年になって NAC を行うことによって治療成績が向上したとの報告が散見されるようになった<sup>12)-17)</sup>。

Domenge ら<sup>12)</sup> は中咽頭癌 318 例に対して NAC 後に手術あるいは化学放射線治療での randomized trial を行い、生存期間が延長し、生存率が良好であったと報告している。Zorat ら<sup>13)</sup> は stage III、IV の頭頸部癌切除不能例に対して NAC を 4 クール行い、生存率が有意に向上したと報告している。NAC の奏効度について、藤井



ら<sup>14)</sup>は TPF 療法で奏効率が 76.5%、PF 療法で 58.6%であり、TPF 療法が有意に良好であったと報告している。Colevas ら<sup>18)</sup>は TPFL 療法で奏効率が 93%と良好な成績を示している。また、NAC の投与クール数については、藤井ら<sup>14)</sup>は PF 療法、TPF 療法とも 4 コース行った後に根治治療を行っており、Colevas ら<sup>18)</sup>は TPFL 療法 3 コール行った後、化学放射線療法または根治手術を行い、良好な成績を上げている。本検討での奏効率は 46%と他の報告に比べ不良であった。この理由として、投与薬剤の選択に加え、投与回数の問題が挙げられる。本報告では NAC を 1 コールしか行っておらず、今後は投与薬剤や投与回数について検討する必要があると考えられた。その反省点も踏まえ、近年は当院でも TPF 療法を取り入れて行っている。

NAC の意義については生存率の改善、遠隔転移を制御する可能性、放射線治療の効果を予知する可能性などが報告されている<sup>9),14)</sup>。Yoshida ら<sup>19)</sup>は、NAC を行った群と NAC を行わなかった群とでは生存期間の延長と生存率の改善を認めたと報告している。本検討で、生存率は NAC 群 - 62%、非 NAC 群 - 40%、遠隔転移制御率は NAC 群 - 73%、非 NAC 群 - 51%であった。有意差は認めなかったものの、生存率、遠隔転移制御率ともに NAC 群の方がよい傾向にあり、NAC が生存率の改善や遠隔転移を制御する可能性が示唆された。今後は症例数を増やして、検討していく必要があると考えられた。

奏効度別の生存率について Psyrri ら<sup>20)</sup>は化学療法が奏効した群は奏効しなかった群に対して生存率が良好であったと報告している。本検討でも PR 群の生存率が 100%であったのに対し、NC、PD 群は 41%であり、両者間に有意差を認めた。すなわち、NAC の効果は予後を推測する一つの有効な指標と考えられた。また、機能温存の観点から考えた場合、PR が得られた症例に対して化学放射線治療や咽頭部分切除が行える可能性があると思われる。今後は原発巣に対しても病理組織

学的検討を行い、喉頭温存治療の可能性を検討していきたい。

#### B) 病理組織学的検討に対する考察

下咽頭癌はリンパ節転移が多発することが多い。また、N stage が進行するほど遠隔転移の可能性が高くなり、そのため予後不良なことは周知の事実である。頭頸部癌の頸部リンパ節転移と予後に関する報告は数多くあるが、転移リンパ節の病理組織学的所見を詳細に検討した論文は少ない。

cN と pN の比較について、竹生田ら<sup>21)</sup>の検討では下咽頭癌 70 例で、リンパ節転移陽性例は初診時 58.6%、病理学的陽性例は 75.7%であり、cN に比べ、pN の方が高値であったと報告している。

また、吉野ら<sup>22)</sup>は cN と pN の相関を調査し、cN と pN の一致率は 67.5%であり、過小評価 (pN > cN) は 27.9%で過大評価 (pN < cN) は 9.1%であった。本研究の cN と pN の一致率は 67% (24 例中 16 例)であった。一致しなかった群は全例 (24 例中 8 例:33%) 過大評価であった。全例が過大評価であったことを考えると、転移リンパ節が NAC により CR となった症例もあると考えられ、転移リンパ節によっては NAC が著効する症例も存在する可能性が示唆された。

転移リンパ節の個数と予後についての報告は多数みられ、諸家の報告では複数個の転移リンパ節を認めれば、遠隔転移率が高いと報告されている<sup>23)-26)</sup>。今回の検討では転移リンパ節の平均個数は 5.6 個であった。転移リンパ節の最大径については、千々和ら<sup>27)</sup>は下咽頭癌でリンパ節最大径が 4 cm を超えると有意に遠隔転移が増えると報告している。本研究ではリンパ節の平均最大径は 25 × 16 mm 大であった。また、リンパ節の被膜外浸潤に関して、Bartelink ら<sup>26)</sup>は被膜外浸潤例は頸部再発が多かったと述べている。Johnson ら<sup>29)</sup>は被膜外浸潤があれば、遠隔転移を来しやすいと報告している。以前、当科で行った下咽頭癌頸部リンパ節転移症例を対象に行った報告<sup>30)</sup>

では、81%に被膜外浸潤を認めた。本報告でも88%に被膜外浸潤を認めており、前回の報告<sup>30)</sup>とほぼ同様の結果であった。今後は、これらの項目について予後や遠隔転移制御率を分析し報告したい。

転移リンパ節の二次濾胞の消失は免疫機構および組織抵抗性の低下に関係しているといわれている<sup>29)</sup>。梅野<sup>32)</sup>は二次濾胞の消失が認められた症例ほど頸部再発の頻度が高く、千々和ら<sup>30)</sup>は頸部再発、遠隔転移とも多く認めたと報告し、術後照射と補助化学療法の必要性について言及している。今回の研究では83%と高率に二次濾胞の消失を認めており、これらの症例は特に再発に対する嚴重な経過観察が必要であると考えられる。

近年、乳癌においてはNACや放射線加療後の病理学的効果と予後の対比を行った報告が散見される<sup>33)-35)</sup>。Sahooら<sup>35)</sup>は、NAC後の乳癌患者の病理組織学的検討を行い、臨床奏効度より病理組織学的奏効度の方がNACの効果判定において適していると述べている。しかし頭頸部領域におけるNACの効果と病理学的検討の報告は少なく、原発巣においては下咽頭進行癌原発巣の病理所見と予後を検討したChitoseら<sup>36)</sup>の報告などがあるが、リンパ節に限れば、われわれが検索した限り現在まで報告がない。

本研究の結果では、臨床的奏効度と病理組織学的奏効度はおおむね一致していたが、臨床的にPRでも病理組織学的奏効度はGrade Iが1例、同様にNC/PDでもGrade IIIが1例認められた。これは、画像上NACの効果があったと思われる症例であっても、摘出標本では効果がなかったということを意味している。現在使用されている化学放射線療法の効果判定基準として、大星・下里分類<sup>2),3)</sup>や頭頸部癌取扱い規約第5版の病理効果判定基準<sup>37)</sup>があるが、どちらの基準も診断医の主観的な判断が加味され、診断医により診断結果の違いがかなり出てくるものと思われる。そこで、われわれは客観的な病理効果判定が必要であると考えた。

組織修復の過程において、損傷部が線維組織により置換される<sup>38)</sup>。著者はこの線維化に着目し、化学療法の病理学的効果判定に用いた。リンパ節大切片の線維化の面積を画像解析装置を用いて測定し、二値化法を用いて客観的に化学療法の効果を判定した。さらにこの線維化の面積と臨床奏効度を比較した。

線維化の面積を10%ずつに区切り検討した結果、臨床的にPRであった11例中8例は線維化の面積が50%以上であったが、3例は20%以下であり、この3例の予後はいずれも遠隔転移死であった。PR症例でも、線維化の面積が少なく、癌細胞が多数残存している症例を認め、これらの症例は恐らく予後不良であったり、遠隔転移を来す可能性が高いと考えられる。今後さらに追跡調査を行い解析したい。NC/PDでは全例40%以下であり、組織学的奏効度は全例あまりないといえ、臨床的にNACの効果がない症例は、病理組織学的にも効果がないといえる。

Chitoseら<sup>36)</sup>はNAC後の下咽頭癌原発巣において、病理組織学的検討を行い、癌占拠範囲の割合を3群に分け、癌占拠範囲が70%以上の症例は有意に予後が悪かったと報告している。本研究では、線維化の範囲を50%以上と未満に区切って、予後を比較したところ、線維化が50%以上の症例は3年生存率が100%であったのに対し、50%未満の症例は43%であり、両者間に有意差を認めた。すなわち、線維化の割合は化学療法の病理組織学的判定基準となり、予後の推測に有効であると考えられる。このような化学療法の効果が治療前に分かれば、治療の振り分けを行うことができる。

当科では以前より手術で摘出した原発巣に対して大切片連続段階標本を作製し、詳細な病理組織学的所見を検討してきた<sup>39)-42)</sup>。立石<sup>40)</sup>は声門上癌の原発巣連続段階大切片標本を用い、肉眼観察と病理組織学的観察との対比を行い、肉眼観察による癌の浸潤範囲を予測し、喉頭機能保存手術に応用する報告を行っている。川口<sup>41)</sup>は、舌癌の

原発巣連続段階大切片標本の詳細な検討を行い、神経周囲浸潤を認める症例では再発が多く、深達度 10 mm を超える症例ではリンパ節転移の頻度が高いと述べている。また、坂本ら<sup>42)</sup> は声門上癌の原発巣連続段階大切片標本で病理組織学的に preepiglottic space、paraglottic space、cricoid area の癌細胞浸潤を調べ、これらの間に浸潤する症例のリンパ節転移や遠隔転移の有無を検討し、術後の維持化学療法の必要性につき言及している。以上の報告は現在でも当科の治療方針の礎となっている。

リンパ節転移については、微小転移検索のため、転移リンパ節の周囲 10 mm の脂肪組織を付け病理学的検討を行い、微小転移検索に有効であったという報告<sup>43)</sup> はあるが、大切片連続段階標本を作製し、病理学的検討を行ったという報告はない。個々のリンパ節転移を単体として観察するだけでなくリンパ節転移巣を癌の集団として総合的に観察することによって、新たな情報を得ることができのではないかと考えた。その結果、リンパ節周囲の脂肪織やリンパ節と離れた脈管内、癌浸潤を観察することができた。これらはリンパ節のみの病理組織学的精査を行う元来の方法では観察できなかった所見である。大切片連続段階標本を作製し、観察することで、さらに詳細な病理所見を得ることができたといえる。その結果、脂肪織内浸潤は 9 例中 2 例に認め、リンパ節とは離れた脈管内浸潤は 9 例中 3 例に認めた。神経周囲浸潤は認めなかった。奏効度別に見れば、脂肪織内浸潤は PR 群に 1 例、NC/PD 群に 1 例認め、脈管内浸潤は PR 群に 2 例、NC/PD 群に 1 例認めた。少ない症例数でも、このような所見が PR 症例に認められたことは、遠隔転移や頸部再発を含めた予後にかかわってくる可能性が少なからずあると考えられる。今後、これらの所見を認める症例が局所再発や遠隔転移に関連があるか否かを追跡し、予後の予測の指標にしていきたい。

稿を終えるに臨み御指導、御助言をいただいた

恩師、中島格教授に深謝いたします。また、本研究に際して終始、御指導、御協力をいただいた千々和秀記講師、および教室員各位に心から感謝いたします。

## 文 献

- 1) 日本頭頸部癌学会:頭頸部癌取扱い規約 改訂第 4 版. 日本頭頸部癌学会編, 16-18 頁, 金原出版, 東京, 2005.
- 2) 大星章一他:癌放射線療法の病理 (1) 癌組織の治癒過程の組織学的追跡 (その 1). 医のあゆみ **61**: 618-625, 1967.
- 3) 大星章一他:癌放射線療法の病理 (1) 癌組織の治癒過程の組織学的追跡 (その 2). 医のあゆみ **61**: 665-671, 1967.
- 4) 千年俊一:小児粘膜炎の発達と腺組織の発現に関する研究. 喉頭 **15**: 11-18, 2003.
- 5) 森 一功他:下咽頭癌に対する下咽頭喉頭頸部食道全摘と遊離空腸による再建. 耳鼻臨床 **補 80**: 31-37, 2007.
- 6) 森 一功:下咽頭癌の治療. 耳喉頭頸 **79**: 377-387, 2007.
- 7) 梅野博仁他:治療成績の進歩による下咽頭癌治療成績の向上 - チーム医療の有用性 -. 日気食会報 **57**: 363-370, 2006.
- 8) 千々和圭一他:下咽頭癌における遠隔転移症例の検討. 日気食会報 **56**: 559-564, 1999.
- 9) 千々和秀記他:下咽頭癌 T3・T4 症例の治療成績. 日気食会報 **56**: 458-464, 2005.
- 10) Pignon JP et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma - Three meta-analyses of update individual data -. Lancet **355**: 949-955, 2000.
- 11) 藤井正人他:咽頭癌に対する Neo-adjuvant Chemotherapy の役割. 癌の臨床 **44**: 1219-1225, 1998.
- 12) Domenge C et al: Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. Br J Cancer **83**: 1594-1598, 2000.
- 13) Zorat PL et al: Randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer - 10-year follow up -. J Natl Cancer Inst **96**: 1714-1717, 2004.
- 14) 藤井正人他:下咽頭癌の治療戦略 - 下咽頭癌に対する neoadjuvant chemotherapy の検討 -. 頭頸部癌 **31**: 363-368, 2005.
- 15) Vermorken JB et al: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med **357**: 1695-1704, 2007.
- 16) Posner MR et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med **357**: 1705-1715, 2007.
- 17) Hitt R et al: Phase III Study comparing cisplatin plus

- fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* **22** : 8636-8645, 2005.
- 18) Colevas AD et al : Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of head and neck. *J Clin Oncol* **17** : 3503-3511, 1999.
  - 19) Yoshida T et al : Cisplatin and high-dose 5-fluorouracil therapy in neoadjuvant chemotherapy of head and neck cancers. *J Tokyo Med. Univ* **56** : 741-747, 1998.
  - 20) Psyrri A et al : Cisplatin fluorouracil and leucovorin induction chemotherapy followed by concurrent cisplatin chemoradiotherapy for organ preservation and cure in patients with advanced head and neck cancer - Long-term follow-up -. *J Clin Oncol* **22** : 3061-3069, 2004.
  - 21) 竹生田勝次他 : 下咽頭癌の病理 - TN と pTN の比較検討 -. *日耳鼻会報* **95** : 340-345, 1992.
  - 22) 吉野邦俊他 : 下咽頭癌における Clinical N と Pathological N との相関について. *耳鼻* **46** : 82-89, 2000.
  - 23) Alvi A and Johnson JT : Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head Neck* **19** : 500-505, 1997.
  - 24) Vikram B et al : Failure at distant sites following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* **6** : 730-733, 1984.
  - 25) Lefebvre JL et al : Lymph node invasion in hypopharynx and lateral epipharynx carcinoma - A prognostic factor -. *Head Neck Surg* **10** : 14-18, 1987.
  - 26) Mamelle G et al : Lymph node prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg* **168** : 494-498, 1994.
  - 27) 千々和圭一他 : 下咽頭癌における遠隔転移例の検討. *日気食会報* **50** : 559-564, 1999.
  - 28) Bartelink H et al : The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection. *Cancer* **52** : 1008-1013, 1983.
  - 29) Johnson J T et al : Cervical lymph node metastases - Incidence and implications of extracapsular carcinoma -. *Arch Otolaryngol* **111** : 534-537, 1985.
  - 30) 千々和秀記他 : 下咽頭癌症例の郭清リンパ節の病理所見と追加治療の選択. *頭頸部癌* **31** : 475-480, 2005.
  - 31) Raviola E : The immune system. A textbook of HISTOLOGY. ed by Bloom W (ed), 427-456 頁, IGAKUSHOIN, Tokyo, 1975.
  - 32) 梅野哲義 : 声門上癌の臨床病理学的研究. リンパ節組織からみた頸部郭清術の選択. *耳鼻臨床* **89** : 263-274, 1996.
  - 33) Sataloff DM et al : Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast - A determinant of outcome -. *J Am Coll Surg* **180** : 297-306, 1995.
  - 34) Ogston KN et al : A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy - Prognostic significance and survival -. *Breast* **12** : 320-327, 2003.
  - 35) Sahoo S and Lester SC : Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy - An overview with recommendations on specimen processing and reporting -. *Arch Pathol Lab Med* **133** : 633-642, 2009.
  - 36) Chitose S et al : Evaluation of overall tumor cellularity after neoadjuvant chemotherapy in patient with locally advanced hypopharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **269** : 2391-2399, 2012.
  - 37) 日本頭頸部癌学会 : 頭頸部癌取扱い規約 第5版. 日本頭頸部癌学会編, 68 頁, 金原出版, 東京, 2012.
  - 38) 北川昌伸他 : 組織修復・再生とその機構. 標準病理学第4版. 北川昌伸他編, 19-20 頁, 医学書院, 東京, 2010.
  - 39) 栗田茂二郎他 : 下咽頭癌の喉頭浸潤. *日耳鼻* **89** : 899-904, 1986.
  - 40) 立石守夫 : 大切片標本による声門上癌の病理組織学的研究. *耳鼻* **34** : 907-917, 1988.
  - 41) 川口壽郎 : 舌癌の臨床病理組織学的研究. *耳鼻* **34** : 918-934, 1988.
  - 42) 坂本菊男他 : 進行声門上癌の浸潤様式についての臨床病理学的検討. *日気食会報* **58** : 51-58, 2007.
  - 43) 西嶋 渡他 : 5 ミクロン連続切片による頸部リンパ節微小転移の検討 - 下咽頭癌 N2a 症例の根本的頸部郭清術における検討 -. *埼玉県医学雑誌* **45** : 214-217, 2010.
- (受付 2013年8月1日、受理 2013年9月4日急載)

---

## Evaluation of the neoadjuvant chemotherapy response and histopathological findings of metastatic lymph nodes in patients with advanced hypopharyngeal cancer

Buichirou SHIN

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Kurume University School of Medicine, Kurume 830-0011, Japan

The purpose of this study was to evaluate the clinicopathological effects of neoadjuvant chemotherapy (NAC) for lymph node metastasis in patients with locally advanced hypopharyngeal cancer. Methods : ① The clinical response was compared between the NAC and non-NAC groups. ② The relationship between the clinical response and the pathological response was evaluated. ③ The relationship between the size of the histopathologically NAC effective (fibrotic change) area and the prognosis was examined. ④ Large cross-section specimens were obtained from nine patients, and the detailed findings of lymph node metastasis were examined. Results : ① The survival and distant metastasis control rates in the NAC group were superior to those observed in the non-NAC group. ② The clinical and pathological responses were generally consistent. ③ The 5-year survival rate was 100% in the patients whose examined tissues contained more than 50% fibrosis and 43% in the patients who tissues contained less than 50% fibrosis. These results indicate that patients who exhibit a good response to NAC achieve a better prognosis. ④ In some specimens, histopathological invasion of cancer cells was often observed in the extracapsular adipose and vascular tissue. These findings suggest that both the clinical and pathological responses to NAC are indications of a better prognosis. Examining large cross-section specimens and quantifying the percentage of fibrosis in the extracted tissues is a possible histopathological method for identifying patients with a better prognosis.

---